

THESIS

MUNICH

1965

Untersuchungen über den Einfluß einer
Heparinoidsalbe auf die
Infusionsgeschwindigkeit von Kochsalzlösung
mit und ohne Hyaluronidase

von

TIBOR KATZENBACH

München 1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Untersuchungen über den Einfluß einer Heparinoidsalbe auf
die Infusionsgeschwindigkeit von Kochsalzlösung mit und
ohne Hyaluronidase

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Tibor Katzenbach
aus
München

1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 1. 1965

Meinen Eltern

und

Frau und Herrn Dr. Siegmann

Inhaltsverzeichnis

Problematik	5
Eigene Versuche	6
Testsubstanz	6
Methodik	6
Versuchsergebnisse	8
Abbildungen	16
Auswertung der Versuchsergebnisse	24
Diskussion	28
Zusammenfassung	30
Literaturverzeichnis	31

Problematik

S t e i n h o f f ¹ weist darauf hin, daß die percutanen Behandlungsmethoden in letzter Zeit an Bedeutung gewonnen haben, weil mit verschiedenen Verfahren nachgewiesen werden konnte, daß bei bestimmten Medikamenten eine Resorption bei lokaler Anwendung eintritt; somit ist - zunächst in begrenztem Maße - eine therapeutische Wirkung nachgewiesen. Die eingetretene Resorption kann bei den geeigneten Substanzen durch ihre hemmende Wirkung auf die Hyaluronidaseaktivität im Spreading-Test gezeigt werden.

M a t h i e s und Mitarbeiter haben den Farbstoff-Hyaluronidase-Spreading-Test, den sie für andere Versuche seit Jahren angewandt hatten ^{2, 3, 4}, auch hierfür ausgearbeitet ^{5, 6, 7, 8}. Dabei wird im Einzelnen so vorgegangen: Es wird vor und zu verschiedenen Zeiten nach Salbenapplikation an getrennter Körperstelle intracutan je eine Farbstoff- (Evansblau bzw. Patentblau) und eine Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddel gesetzt. Die Größe der Farbstoffausbreitung wird durch planimetrische Ausmessung bestimmt. Dadurch konnte die inhibitorische Wirkung der Prüfsubstanzen auf die Hyaluronidase - was als Ausdruck ihrer Resorption gewertet werden kann - durch einfache physikalische Messung erfaßt werden. Die Ergebnisse werden dann durch Varianzanalysen statistisch berechnet und mathematisch gesichert.

M a t h i e s ⁵ hat Versuche auf der hier geschilderten Weise an Menschen und auch an Tieren über die Hyaluronidasehemmung und Resorption der Heparinoide durchgeführt.

Diese hier vorliegende Arbeit hat das Ziel, die schon zum Teil bekannte Heparinoid-Wirkung durch eine andere, bisher nicht beschriebene Methode zu ergänzen, bzw. zu verifizieren. Hier wird aber die zu beantwortende Frage mehr nach der Beurteilung des Versuchssystems als nach den Eigenschaften der Testsubstanz selbst gestellt, so daß die Problematik dieser Abhandlung auf dem Gebiet der medizinischen

Methodologie liegt, da die medizinische Methodenlehre (Methodologie) nach Ziegler⁹ die logische, mathematische Beschreibung determiniert und nicht-determiniert ablaufender Vorgänge am lebenden Organismus umfaßt.

Eigene Versuche

Testsubstanz

Die Versuchssubstanz G 31150 ist das Natriumsalz des Calciumkomplexes von Sulfatierungsprodukten oxydativ abgebauter Polygalakturonsäuremethylester. Über die Eigenschaften dieses Heparinoids sind schon ausführliche Beschreibungen in der Literatur erschienen¹⁰⁻¹⁴. Für die Versuche stand der Wirkstoff als 1%ige Crème in einer Öl-in-Wasser-Emulsionsgrundlage mit einem pH von 4,9 (Versuchsnummer R 2055 = Hemeran) zur Verfügung.

Methodik

In der vorliegenden Arbeit wird die percutane Wirkung dieser Heparinoid-Salbe durch Messung der Menge der infundierten Kochsalzlösung untersucht. Für die Versuche wurden vier gesunde männliche Versuchspersonen mit dem durchschnittlichen Gewicht von 75 kg verwendet. An den beiden Oberschenkeln der Probanden wurde dieselbe Versuchsreihe durchgeführt. Jede Versuchsreihe bestand aus folgenden Teilversuchen:

1. Einfache Infusion mit NaCl-Lösung
2. NaCl-Infusion nach Hyaluronidase-Injektion
3. NaCl-Infusion mit Salbenanwendung
4. NaCl-Infusion nach Hyaluronidase- und Salbenapplikation

Um eine gegenseitige Beeinflussung der applizierten Substanzen auszuschließen, ist zwischen den einzelnen Teilversuchen eine Pause von 8 Tagen eingelegt worden, und zwar so, daß stets auf die gleiche Hautfläche die Salbe nur alle 14 Tage aufgetragen wurde. Für die Versuche wurde das Infusionsgerät "Intrafix" WZ 672887 der Fa. Braun-Melsungen verwendet. Dieses wurde an eine dünne Kanüle (Nr. 18) angeschlossen, die vorher in das subcutane Gewebe des Oberschenkels eingestochen worden ist. Bei allen Experimenten war die Infusionshöhe gleich, gerechnet vom Flüssigkeitsspiegel der Infusionsflasche zur Injektionsstelle 110 cm. Die Einlaufzeit der Kochsalzlösung wurde ebenfalls konstant gehalten, sie betrug bei den laufenden Versuchen 10 Minuten. Durch mehrere Vorversuche sind die oben angegebenen Größen

(Dicke der Kanüle, Druckhöhe etc.) ausexperimentiert und für optimal gefunden worden.

Die einzelnen Teilversuche wurden alle unter diesen Bedingungen wie folgt durchgeführt:

- ad 1) Um die Ergebnisse der Versuchsreihen auswerten zu können, diente die einfache Infusion als Kontrollversuch.
- ad 2) In diesem Teilversuch wird die Wirkung der Hyaluronidase auf die Geschwindigkeit der Kochsalzinfusion untersucht. Als Hyaluronidase diente das Präparat "Kinetin" Schering, Trockenampulle 150 IE hochgereinigter Testes-Hyaluronidase. Es wurde in 1 ml physiologischer NaCl-Lösung aufgelöst und subcutan in den Versuchsbezirk des Oberschenkels injiziert. Die Nadel wurde liegen gelassen und nach einer Minute die Infusion angeschlossen.
- ad 3) Es wurde ein Hautbezirk von ungefähr 80 cm^2 ($r = 5 \text{ cm}$) auf der Streckseite der Oberschenkel mit Heparinoid-Salbe bestrichen und leicht eingerieben. Pro Versuch wurde ca. 12 g Salbe verbraucht, was einer Applikation von 160 mg/kg Körpergewicht entspricht. Für den späteren Nadeleinstich wurde in der Mitte dieser Fläche ein Areal von der Größe eines Markstückes freigelassen. Nach 30 Minuten Wirkungszeit ist die Salbe mit einfachem Zellstoff entfernt worden. An der salbenfreien Stelle wurde die Kanüle eingestochen und dann die Kochsalzlösung infundiert.
- ad 4) Dieser Teilversuch stellt die Kombination von Versuch 2 und 3 dar. Nach 30 Minuten Salbeneinwirkung wurde in das mittlere Areal 150 IE Hyaluronidase vorgespritzt, und nach einer Minute die Infusion angeschlossen.

Nach jeder Minute wurden bei allen Teilversuchen die eingelaufenen Tropfen gezählt und später die gesamtinfundierte Menge in Gramm umgerechnet (100 Tropfen physiologischer Kochsalzlösung wogen 5,8605 Gramm). Die so gefundenen Meßergebnisse sind zahlenmäßig in den Tabellen zu finden. Sie sind der besseren Übersicht halber auch graphisch dargestellt, wobei das Minutenvolumen aus den Kurven, die Gesamtmenge von 10 Minuten aus den jeweiligen Säulen der Abbildungen zu ersehen ist.

Die Ergebnisse der durchgeführten Versuche:

1. Versuchsperson

Die Experimente am rechten Oberschenkel werden als "Versuch a", die am linken als "Versuch b" bezeichnet.

Versuch a (graphische Darstellung = Abbildung 1a)

Menge der infundierten Kochsalzlösung

I. Die Gesamttropfenzahl von 10 Minuten, mit Umrechnung in Gramm

Infusion	(150)	=	8,799 g
Infusion + Hyaluronidase	(204)	=	11,956 g
Infusion + Heparinoid-Salbe	(114)	=	6,681 g
Infusion + Hyaluronidase + Salbe	(296)	=	17,347 g

II. Die Tropfenzahl pro Minute

Zeit in Min.	T r o p f e n z a h l			
	Infusion	Inf.+Hyase	Inf.+Salbe	Inf.+Hyase+Salbe
1	17	22	11	30
2	17	21	10	30
3	16	20	10	30
4	16	17	10	28
5	15	20	12	29
6	15	21	11	29
7	14	21	12	30
8	14	22	13	30
9	13	20	13	30
10	13	20	12	30

Tabelle 1a

1. Versuchsperson

Versuch b (graphische Darstellung = Abbildung 1b)

Menge der infundierten Kochsalzlösung

I. Die Gesamttropfenzahl von 10 Minuten, mit Umrechnung in Gramm

Infusion	(120)	=	7,033 g
Infusion + Hyaluronidase	(158)	=	9,260 g
Infusion + Heparinoid-Salbe	(149)	=	8,732 g
Infusion + Hyaluronidase + Salbe	(222)	=	13,010 g

II. Die Tropfenzahl pro Minute

Zeit in Min.	T r o p f e n z a h l			
	Infusion	Inf.+Hyase	Inf.+Salbe	Inf.+Hyase+Salbe
1	14	18	19	21
2	13	17	14	22
3	13	17	14	23
4	12	12	13	22
5	12	11	13	23
6	12	11	14	23
7	12	15	16	23
8	11	16	15	21
9	11	19	15	22
10	10	22	16	22

Tabelle 1b

2. Versuchsperson

Versuch a (graphische Darstellung = Abbildung 2a)

Menge der infundierten Kochsalzlösung

I. Die Gesamttropfenzahl von 10 Minuten, mit Umrechnung in Gramm

Infusion	(156)	=	9,142 g
Infusion + Hyaluronidase	(202)	=	11,838 g
Infusion + Heparinoid-Salbe	(338)	=	19,809 g
Infusion + Hyaluronidase + Salbe	(247)	=	14,476 g

II. Die Tropfenzahl pro Minute

Zeit in Min.	T r o p f e n z a h l			
	Infusion	Inf.+Hyase	Inf.+Salbe	Inf.+Hyase+Salbe
1	19	20	31	28
2	19	20	30	26
3	16	21	32	25
4	17	21	36	25
5	15	19	33	24
6	16	20	35	24
7	15	20	35	24
8	13	20	35	23
9	13	21	35	24
10	13	20	36	24

Tabelle 2a

2. Versuchsperson

Versuch b (graphische Darstellung = Abbildung 2b)

Menge der infundierten Kochsalzlösung

I. Die Gesamttropfenzahl von 10 Minuten, mit Umrechnung in Gramm

Infusion	(119)	=	6,974 g
Infusion + Hyaluronidase	(318)	=	18,637 g
Infusion + Heparinoid-Salbe	(225)	=	13,186 g
Infusion + Hyaluronidase + Salbe	(321)	=	18,813 g

II. Die Tropfenzahl pro Minute

Zeit in Min.	T r o p f e n z a h l			
	Infusion	Inf.+Hyase	Inf.+Salbe	Inf.+Hyase+Salbe
1	14	30	25	32
2	14	31	23	31
3	12	32	22	32
4	12	32	22	31
5	12	32	23	32
6	11	34	22	33
7	11	31	22	33
8	11	32	22	32
9	11	31	22	32
10	11	33	22	33

Tabelle 2b

3. Versuchsperson

Versuch a (graphische Darstellung = Abbildung 3a)

Menge der infundierten Kochsalzlösung

I. Die Gesamttropfenzahl von 10 Minuten, mit Umrechnung in Gramm

Infusion	(60)	=	3,516 g
Infusion + Hyaluronidase	(127)	=	7,443 g
Infusion + Heparinoid-Salbe	(172)	=	10,080 g
Infusion + Hyaluronidase + Salbe	(202)	=	11,838 g

II. Die Tropfenzahl pro Minute

Zeit in Min.	T r o p f e n z a h l			
	Infusion	Inf.+Hyase	Inf.+Salbe	Inf.+Hyase+Salbe
1	3	17	21	16
2	3	15	18	19
3	5	15	18	20
4	4	13	18	20
5	3	13	18	20
6	7	12	17	22
7	10	11	17	21
8	9	11	15	21
9	8	10	16	20
10	8	10	14	23

Tabelle 3a

3. Versuchsperson

Versuch b (graphische Darstellung = Abbildung 3b)

Menge der infundierten Kochsalzlösung

I. Die Gesamttropfenzahl von 10 Minuten, mit Umrechnung in Gramm

Infusion	(116)	=	6,798 g
Infusion + Hyaluronidase	(255)	=	14,944 g
Infusion + Heparinoid-Salbe	(127)	=	7,443 g
Infusion + Hyaluronidase + Salbe	(220)	=	12,893 g

II. Die Tropfenzahl pro Minute

Zeit in Min.	T r o p f e n z a h l			
	Infusion	Inf.,+Hyase	Inf.,+Salbe	Inf.,+Hyase+Salbe
1	11	26	19	25
2	11	24	16	25
3	12	26	15	22
4	11	24	15	22
5	12	26	14	20
6	11	26	12	20
7	12	25	10	22
8	12	26	10	22
9	12	26	8	21
10	12	26	8	21

Tabelle 3b

4. Versuchsperson

Versuch a (graphische Darstellung = Abbildung 4a)

Menge der infundierten Kochsalzlösung

I. Die Gesamttropfenzahl von 10 Minuten, mit Umrechnung in Gramm

Infusion	(54) =	3,165 g
Infusion + Hyaluronidase	(139) =	8,146 g
Infusion + Heparinoid-Salbe	(47) =	2,755 g
Infusion + Hyaluronidase + Salbe	(123) =	7,209 g

II. Die Tropfenzahl pro Minute

Zeit in Min.	T r o p f e n z a h l			
	Infusion	Inf.+Hyase	Inf.+Salbe	Inf.+Hyase+Salbe
1	5	12	5	9
2	6	12	6	12
3	5	15	6	13
4	5	14	5	12
5	6	14	5	13
6	5	13	4	13
7	5	15	4	13
8	6	16	4	12
9	5	14	4	13
10	5	14	4	13

Tabelle 4a

4. Versuchsperson

Versuch b (graphische Darstellung = Abbildung 4b)

Menge der infundierten Kochsalzlösung

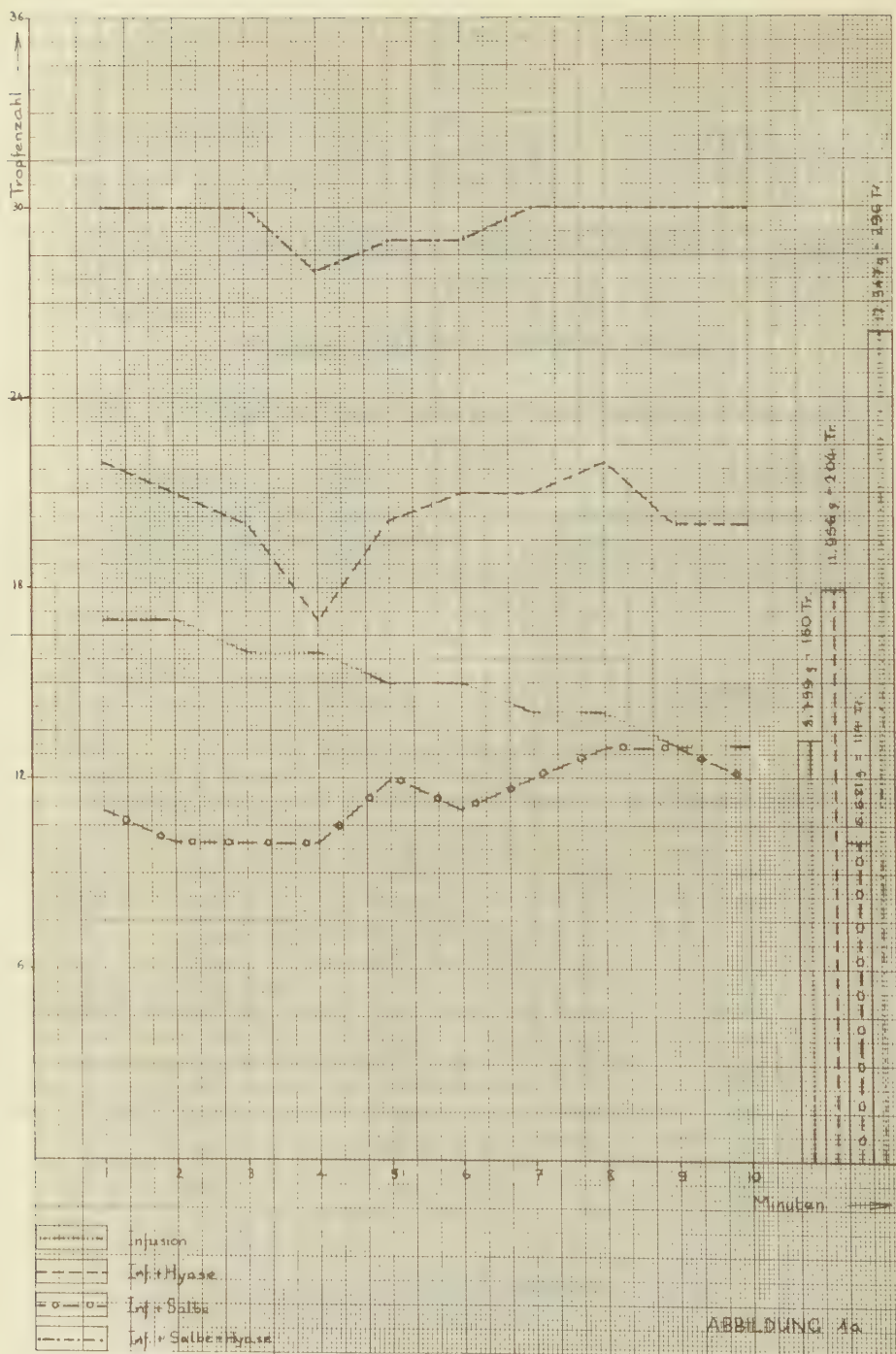
I. Die Gesamttropfenzahl von 10 Minuten, mit Umrechnung in Gramm

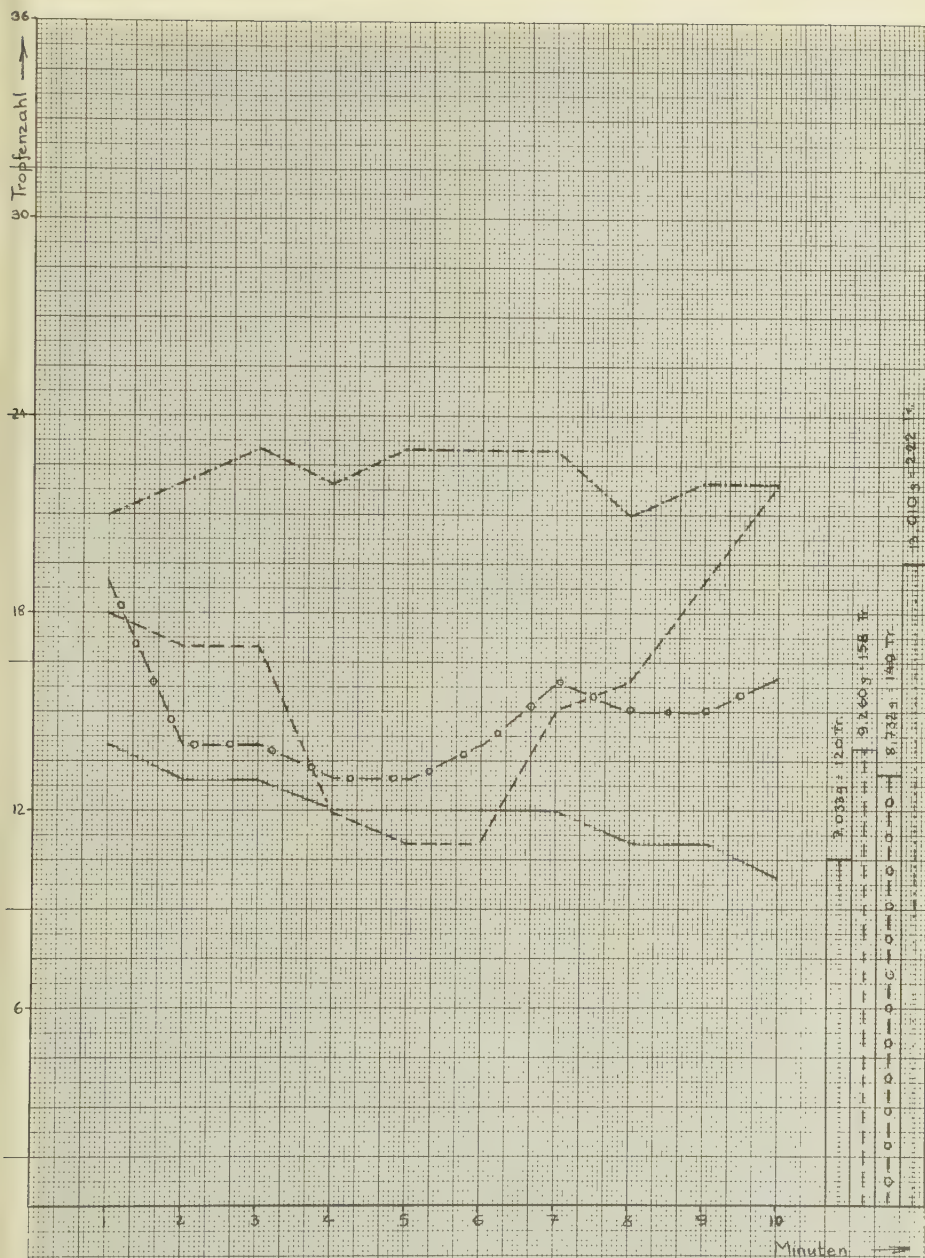
Infusion	(116)	=	6,798 g
Infusion + Hyaluronidase	(175)	=	10,256 g
Infusion + Heparinoid-Salbe	(121)	=	7,091 g
Infusion + Hyaluronidase + Salbe	(139)	=	8,146 g

II. Die Tropfenzahl pro Minute

Zeit in Min.	T r o p f e n z a h l			
	Infusion	Inf.+Hyase	Inf.+Salbe	Inf.+Hyase+Salbe
1	12	18	15	17
2	11	19	14	13
3	11	17	13	16
4	11	17	12	15
5	12	18	12	14
6	11	16	12	13
7	12	17	11	12
8	12	18	11	12
9	12	17	11	12
10	12	18	10	15

Tabelle 4b





- Infusion
- - - Inf + Hyase
- o - Inf + Salbe
- □ - Inf + Salbe + Hyase

ABBILDUNG 16

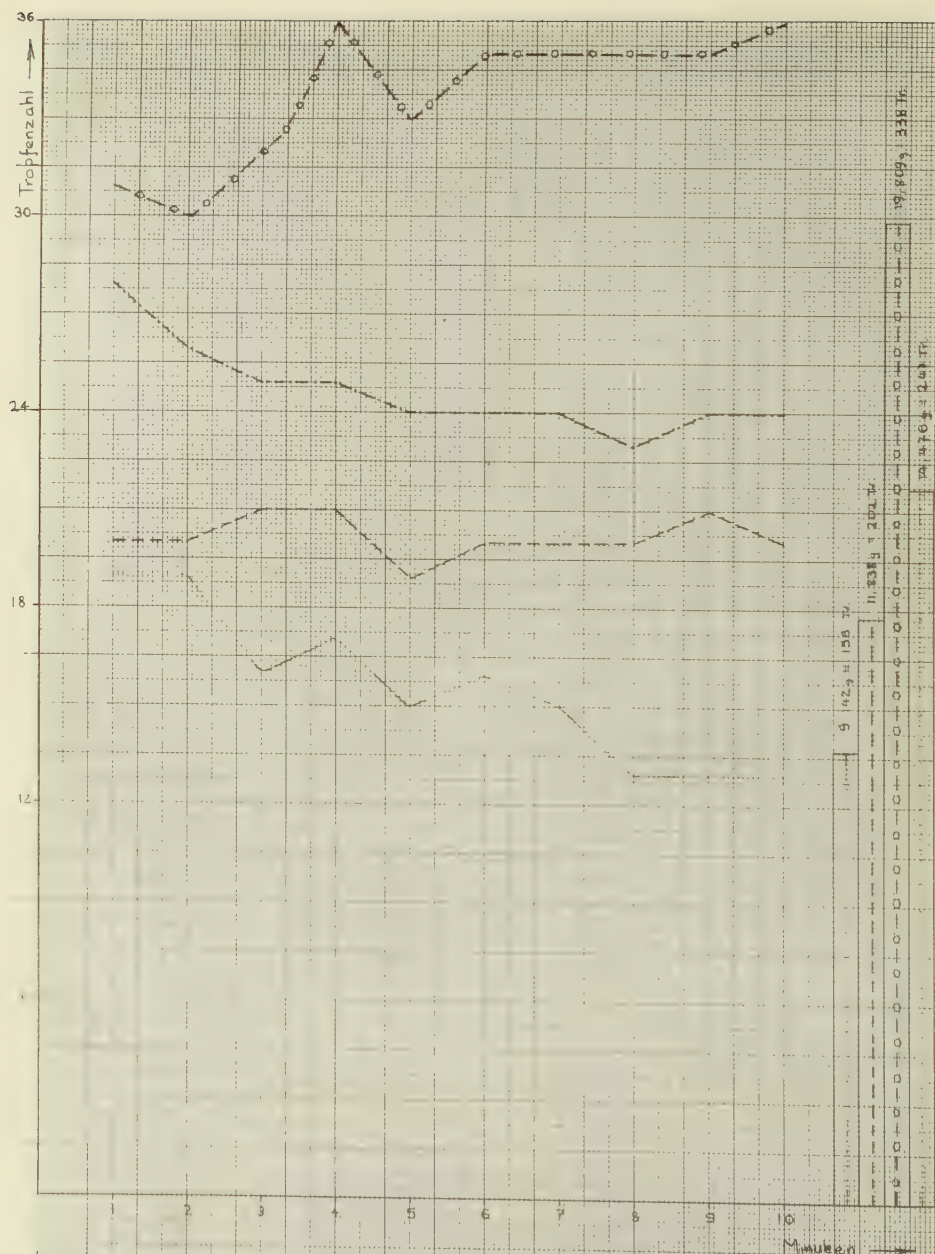
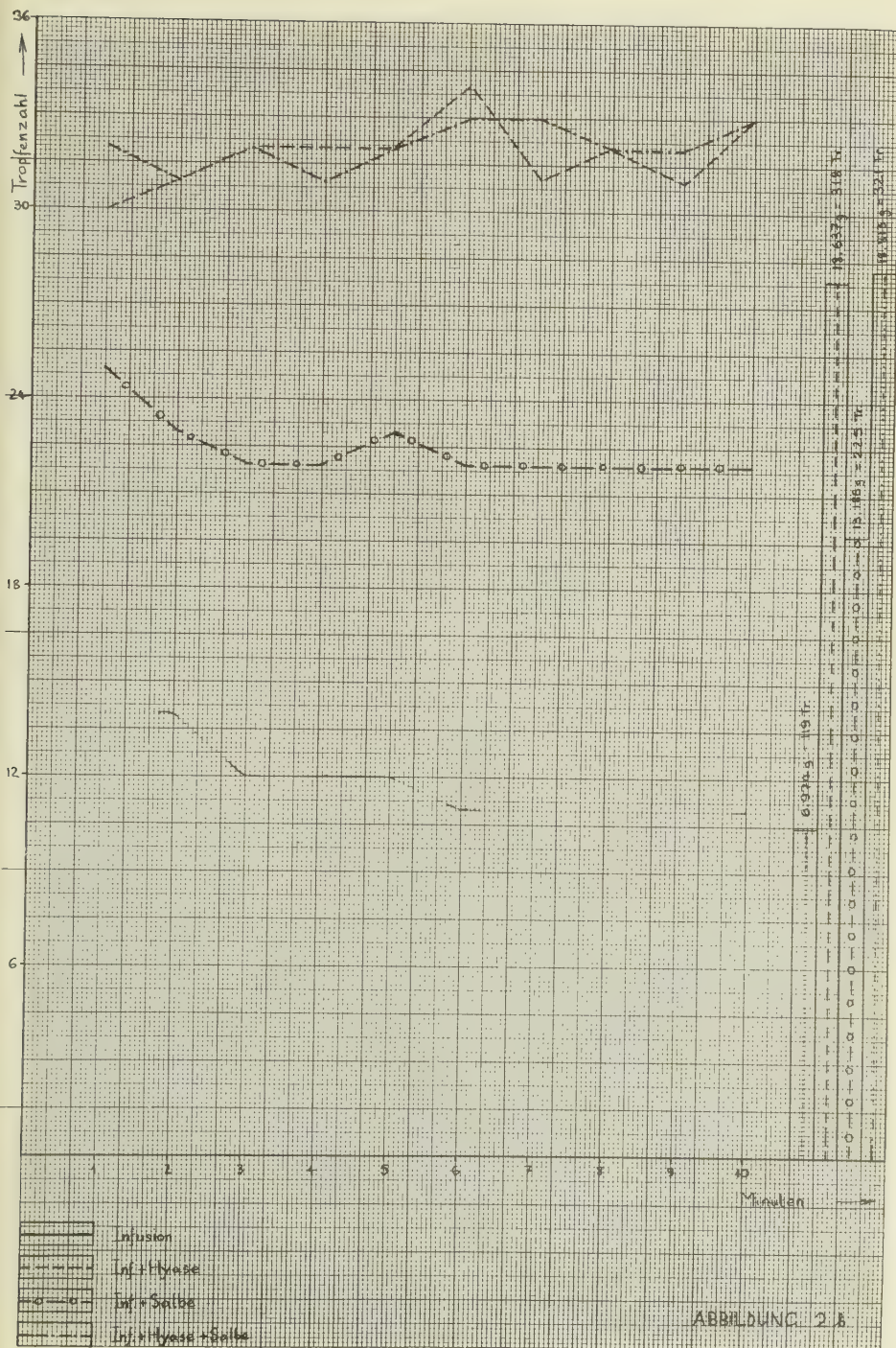
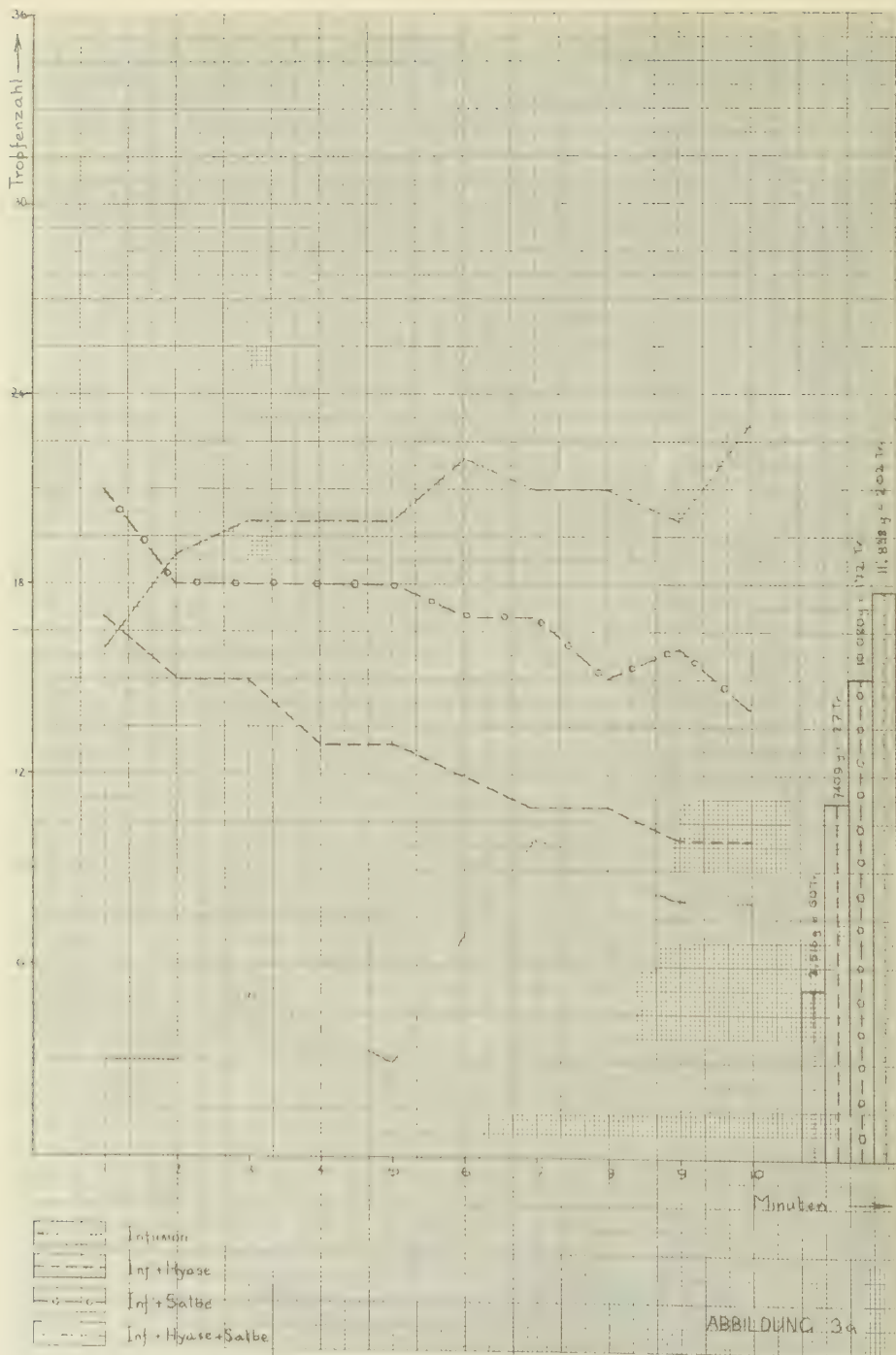
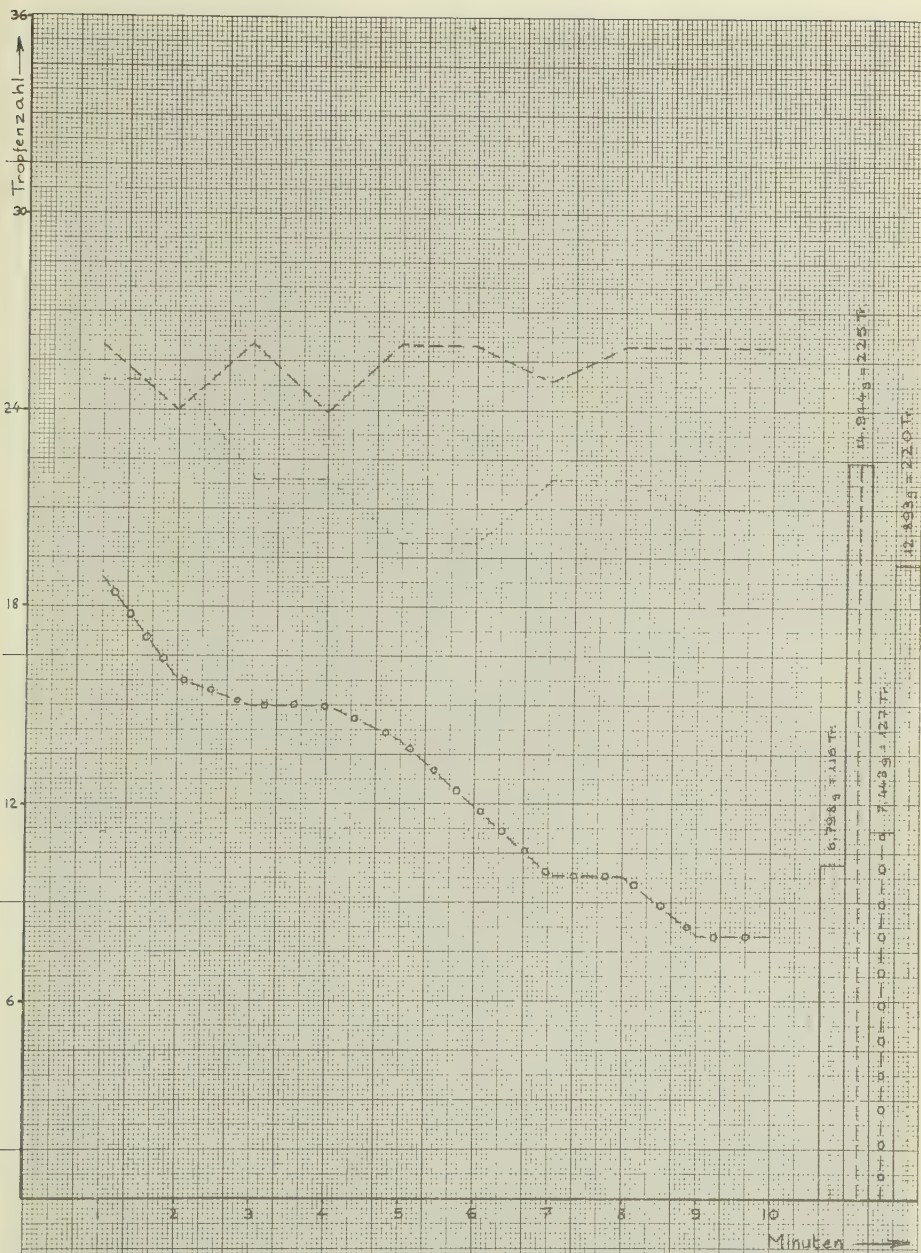


ABBILDUNG 2a







- Infusion
- - - Inf. + Hyal.
- Inf. + Salbe
- × Inf. + Hyal. + Salbe

ABBILDUNG 13.8

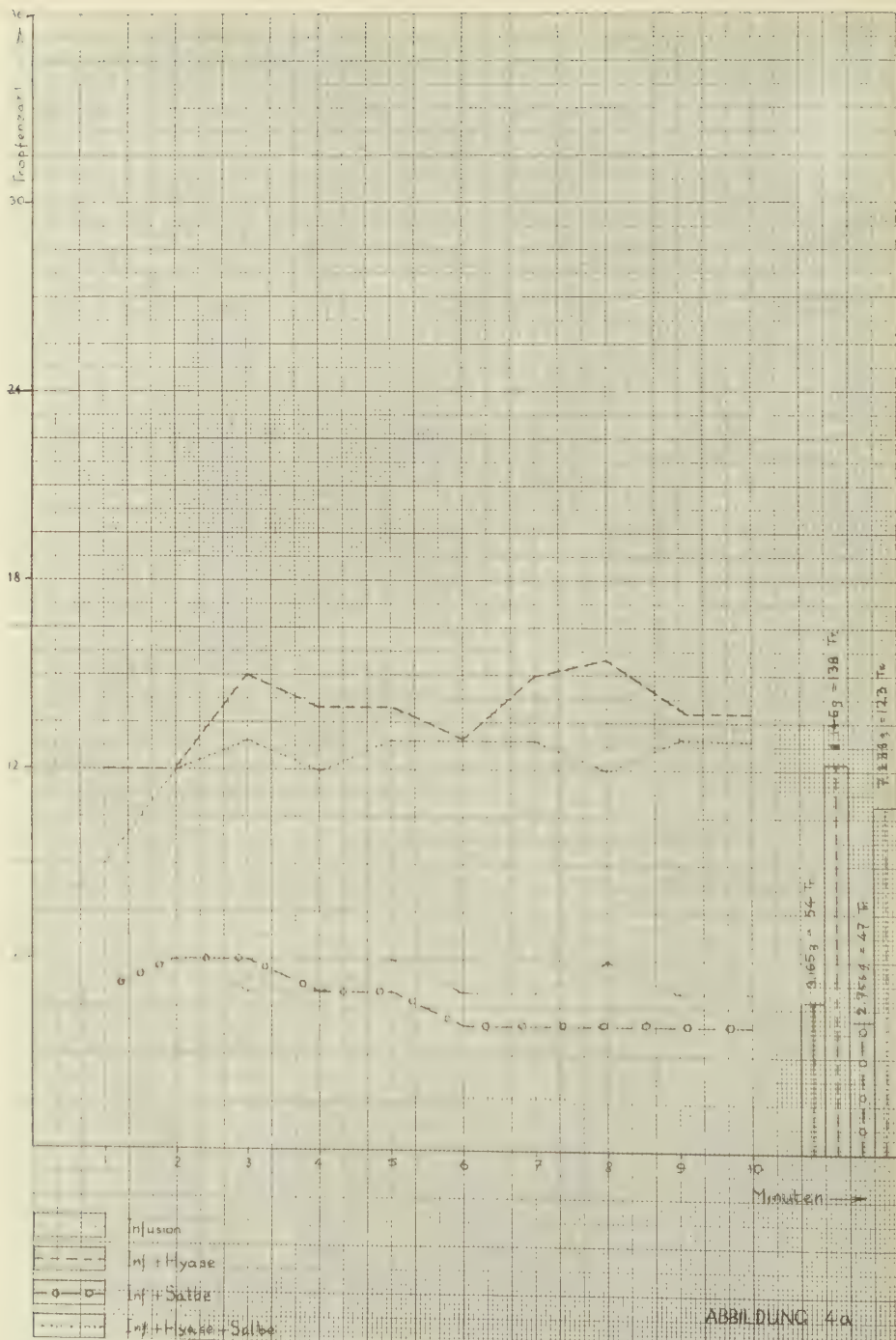


ABBILDUNG 4a

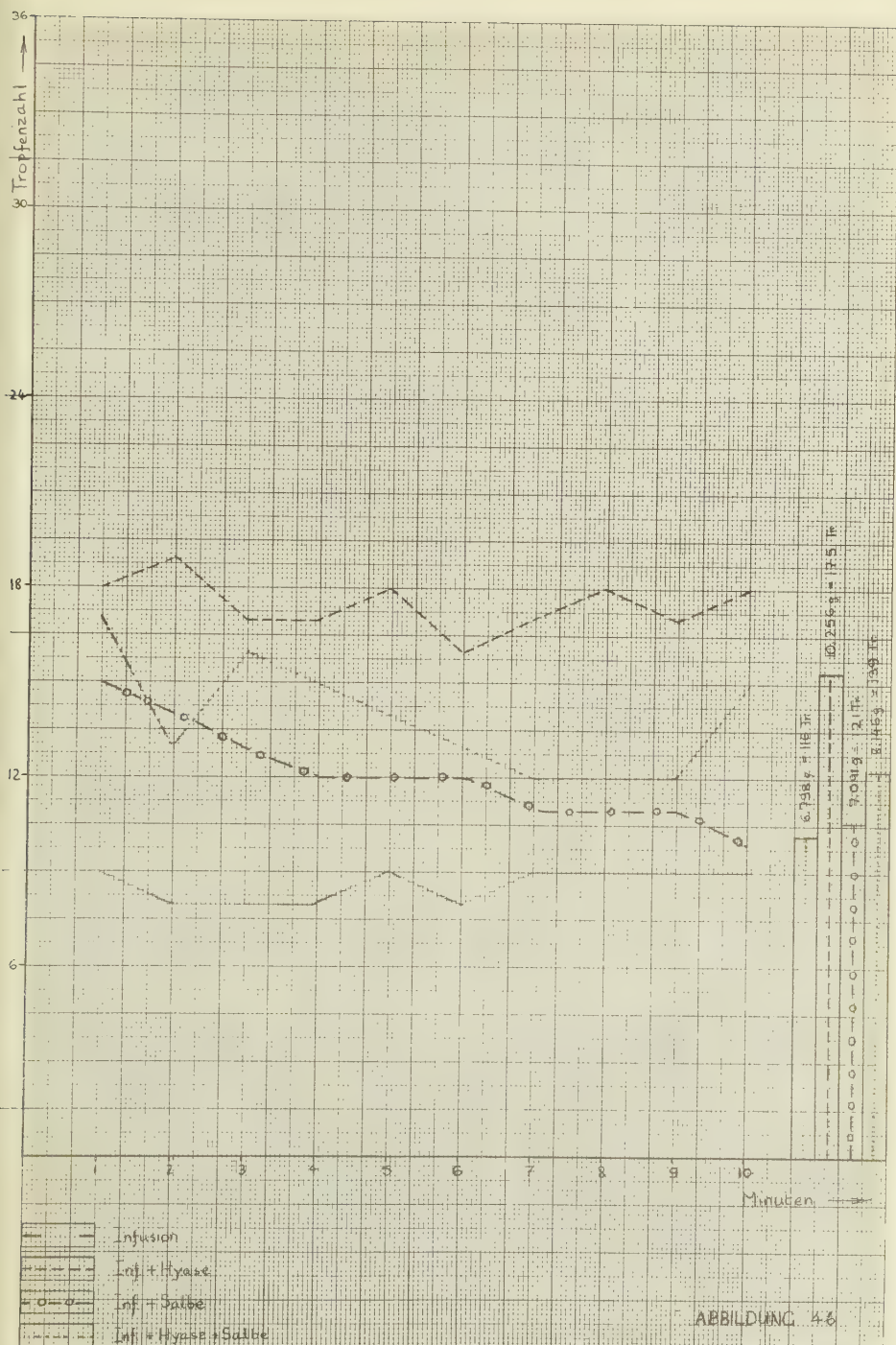


ABBILDUNG 43

Auswertung der Versuchsergebnisse

Für die mathematische Auswertung der Versuche werden als Vergleichsfaktoren immer die Gesamttropfenzahlen, d. h. die Menge physiologischer Kochsalzlösung, die bei der jeweiligen Infusionsart in 10 Minuten in das Gewebe infundiert wurde, gegenübergestellt. Aus den so erhaltenen Brüchen ist der Relationsquotient - die Verhältniszahl - gebildet worden. Diese sind dann auf drei verschiedene Weisen, nach den 3 Variationsmöglichkeiten als Zahlenreihen aufgestellt und nach den Regeln der Fehlerrechnung verarbeitet.

Es wurde ausgerechnet:

Das arithmetische Mittel der Relationsquotienten

$$W = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n W_i$$

Der mittlere Fehler der Einzelwerte

$$f_m = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (W_i - W)^2$$

Und dieser in Potenzen des Mittelwertes, genannt relativer Fehler

$$f_r = \frac{100}{W} \frac{f_m}{n} \%$$

Der relative Fehler ist in den untenstehenden Tabellen zusammengestellt.

Tabelle 5 zeigt außer dem relativen Fehler auch den Mittelwert von den Verhältniszahlen der sechs möglichen Kombinationen der vier Infusionsarten. Hier sind alle Versuche zusammen betrachtet worden.

Tabelle 6 gibt ebenfalls die sechs Kombinationen wieder. Die Versuchspersonen wurden aber getrennt, jede für sich ausgerechnet.

Tabelle 7 enthält den relativen Fehler der vier Versuchspersonen, wobei jede Versuchsperson durch Vergleich der gleichen Infusionsformen zwischen rechts und links für sich

ausgewertet wurde.

Abkürzungen, die in den Tabellen vorkommen:

I = Infusion

I + H = Infusion und Hyaluronidase

I + S = Infusion und Salbe

I + H + S = Infusion, Hyaluronidase und Salbe

Tabelle 5

	$\frac{I + H}{I}$	$\frac{I + S}{I}$	$\frac{I + H + S}{I}$	$\frac{I + S}{I + H}$	$\frac{I + H + S}{I + H}$	$\frac{I + H + S}{I + S}$
Mittelwert	1,8825	1,4975	2,1125	0,8450	1,15875	1,6750
Relativ. Fehler	10,9%	17,7%	11,55%	18,9%	9,9%	13,65%

Tabelle 6

	$\frac{I + H}{I}$	$\frac{I + S}{I}$	$\frac{I + H + S}{I}$	$\frac{I + S}{I + H}$	$\frac{I + H + S}{I + H}$	$\frac{I + H + S}{I + S}$
1. Versuchsperson	1,5%	24%	3,14%	29,2%	2,10%	26,8%
2. Versuchsperson	34,7%	6,4%	26,20%	40,4%	9,91%	32,4%
3. Versuchsperson	2,33%	45%	28,20%	45,5%	28,00%	1,8%
4. Versuchsperson	26,8%	9,38%	31,40%	34,0%	5,10%	38,8%

Tabelle 7

1. Versuchsperson	11,38%
2. Versuchsperson	20,00%
3. Versuchsperson	25,60%
4. Versuchsperson	18,78%

Die Antwort auf die als Titel dieser Arbeit gestellte Frage, welchen

Einfluß die Heparinoid-Salbe auf die Infusionsgeschwindigkeit mit und ohne Hyaluronidase hat, kann aus Tabelle 5 gegeben werden. Bei Betrachtung aller Versuche besagt der Mittelwert $I + S/I = 1,4975$, daß im allgemeinen nach Salbenapplikation 1,4975mal mehr Kochsalzlösung infundiert als bei der reinen Infusion. Das entspricht einer Erhöhung um 49,75%. Das ist die Wirkung der Salbe ohne hyaluronidase.

Der Effekt, den die Salbe auf die Hyaluronidase hat, kann aus dem Mittelwert $I + H + S/I + H = 1,15875$ festgestellt werden. Diese Zahl besagt, daß die Einlaufmenge der schon durch Hyaluronidase beschleunigten Infusion durch die Salbe noch auf das 1,15875fache oder um 15,875% erhöht wird. Demnach wäre diese Heparinoid-Salbe kein Hyaluronidasehemmer.

Ob und wie weit man sein Vertrauen diesen Aussagen schenken darf, kann aus der weiteren Untersuchung der Versuchsergebnisse gezeigt werden.

In der Tabelle 7 wird jeweils die gleiche Infusionsart am selben Menschen zwischen rechtem und linkem Oberschenkel verglichen. Da der Aufbau der Infusion immer konstant ist (Zeit, Druck etc.) und es nur um eine andere Körperpartie der gleichen Versuchsperson handelt, müßte der aus den Relationsquotienten errechnete relative Fehler minimal um den Wert 0,00% schwanken. Die hier gefundenen Zahlen sind aber vom Normalwert Null sehr abweichend (20%, 25,6%), was von einer großen Fehlerhaftigkeit des ganzen Systems zeugt. Ähnliches ist in der Tabelle 6 zu finden. Hier sind die sechs Infusionskombinationen am gleichen Menschen zwischen rechts und links gegenübergestellt. Es ist auffallend die große Schwankung der Zahlenwerte. Aus den 24 Zahlen sind 15 - das ist fast zwei-drittel - über 10%, was als Höchstgrenze des noch annehmbaren Fehlerbereiches gilt. Die Fragwürdigkeit der Ergebnisse wird weiter herausgestellt, wenn man die Variabilität der Kontrollversuche untersucht. Es wurden die Mengen der infundierten Kochsalzlösung bei der einfachen Infusion als Zahlenreihe aufgestellt, und davon der relative Fehler ausgerechnet. Er betrug 11,774%. Es haben also schon die reinen Infusionen eine Fehlerstreuung von fast 12%. Diese Fehlergröße spielt natürlich eine Rolle bei der Beurteilung der Zuverlässigkeit der gewonnenen Ergebnisse.

Bei der Betrachtung aller Versuchsreihen kann die Salbenwirkung auf die Hyaluronidase so aufgeschrieben werden:

Erhöhung von

$$15,875\% \pm 9,9\%$$

(Die erste Zahl dieser physikalischen Schreibweise ist das Ergebnis der Messung, die zweite die Streuung der dabei unterlaufenen Fehler.) Nun ist die Größe des Fehlers fast mit der Größe der Meßwert-Differenzen identisch. Dadurch können natürlich innerhalb des großen Fehlerbereiches ganz verschiedene, auch sich widersprechende Ergebnisse entstehen. Und dazu kommt noch der Fehler der Kontrollversuche: 11,774%. Die Summe der zwei Fehlerarten - 21,674% - übersteigt wesentlich den Ergebniswert, so daß er in der Streuung der Fehler verlorenggeht und nicht gewertet werden kann.

Anders sieht es aus mit der Wirkung der Salbe auf die reine Infusion. Das Ergebnis besagt eine Erhöhung von

$$49,75\% \pm 17,7\%.$$

Auch nach Addition des Fehlers der Kontrollversuche - 29,474% - kann die Erhöhung der Infusionsmenge eindeutig gezeigt werden.

Diskussion

Die Untersuchungsergebnisse der vorgelegten Arbeit erlauben keine positiven Aussagen über die Wirkung der Heparinoid-Salbe (R 2055 = Hemeran) auf die Hyaluronidaseaktivität und zeigen, daß das hier angewandte System selbst zur Beantwortung der genannten Frage nicht geeignet ist.

Bei der Auswertung der Versuchsergebnisse ist von dem Grundsatz ausgegangen worden, daß sich das Verhältnis von zwei Infusionsarten bei gleichen Vorbedingungen innerhalb so enger Grenzen bewegt, daß es mathematisch-statistisch erfaßbar ist. Die Relationen der Einflüßvolumina wurden zu einem Mittelwert zusammengefaßt, und nach den üblichen Regeln der Fehlerrechnung verarbeitet. Die Werte zeigen eine hohe Streubreite, so daß das quadratische Streuungsmaß auch entsprechend groß ist. Trotzdem kann eine signifikante Beschleunigung der Infusion durch diese Heparinoid-Salbe eindeutig festgestellt werden. Diese Beschleunigung ist dadurch, daß der Ergebniswert wesentlich größer ist als der Fehlerbereich, gesichert. ($49,75\% \pm 17,7\%$) Dagegen kann aus diesen Versuchen kein sicherer Schluß über die Wirkung der Salbe auf die Hyaluronidase gezogen werden. Das Endergebnis, daß eine kleine Erhöhung der Hyaluronidaseaktivität besagt, kann nicht verwertet werden. Es wird durch die Größe des Fehlers kompensiert ($15,875\% \pm 9,9\%$). Der Meßwert ist kaum größer als die Streuung der Fehler selbst.

M a t h i e s ⁵ hat an Menschen und auch an Tieren durch den Farbstoff-Hyaluronidase-Spreading-Test eindeutig nachgewiesen, daß diese Heparinoid-Salbe ein Hyaluronidase-Inhibitor ist. Die Hyaluronidasehemmung der Salbe ist auch durch andere Autoren (Z i n n ⁶, S c h n e t t e r ¹⁰, D ö l g e r ¹⁵) bestätigt worden. Die Differenz zwischen der Literatur und dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist der großen Fehlerhaftigkeit dieser Methode zuzuschreiben.

Die Fehler können verschiedene Ursachen haben. P o z e n e l ¹⁶ schreibt, daß durch den verschiedenen Fett- und Feuchtigkeitsgehalt der Haut auch Unterschiede der Resorption durch die Haut entstehen. Es könnte auch diskutiert werden, ob sich nicht mit einer größeren Konzentration als 1%, auch mit dieser Methode

zuverlässigere Ergebnisse erreichen ließen. Eine ausschlaggebende Rolle als Fehlerursache haben die verschiedenen Versuchsmanipulationen gespielt, die sich nicht besser koordinieren ließen. Mit dem gleichen System ist auch S c h e u n g r a b ¹⁷ zu ähnlichen Ergebnissen gekommen.

Als Resümee kann gesagt werden, daß die diskutierte Methode für Versuche dieser Art, da sie zu keinen sicheren Ergebnissen führt, nicht geeignet ist.

Zusammenfassung

Es wurde der Einfluß einer Heparinoid-Salbe (R 2055 = Hemeran) auf die Infusionsgeschwindigkeit von physiologischer Kochsalzlösung mit und ohne Hyaluronidase untersucht. Nach der einfachen Salbenapplikation zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Infusionsmenge. Bei gleichzeitiger Hyaluronidase- und Salbenanwendung wurde eine kleine fördernde Wirkung auf die Hyaluronidaseaktivität registriert. Nach mathematischer Untersuchung und Fehlerrechnung wurde die große Fehlerhaftigkeit und daher für Experimente dieser Art die Unbrauchbarkeit des Systems demonstriert.

Literaturverzeichnis

- 1) Steinhoff, H.: Ther. Gegenw. 102, 1056 (1963).
- 2) Mathies, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 65, 447 (1959)
- 3) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
- 4) Király, E.: Diss. München 1961
- 5) Mathies, H.: Arzneim.-Forsch. 14, 286 (1964)
- 6) Zinn, D.: Diss. München in Vorbereitung
- 7) Brusis, E.: Diss. München in Vorbereitung
- 8) Mathies, H.: Arzneim.-Forsch. 13, 805 (1963)
- 9) Ziegler, W. J.: Medizinische Methodenlehre München-Zürich 1963
- 10) Schnetter, H.: Diss. München 1960
- 11) Thies, H. A.: Arzneim.-Forsch. 9, 149 (1959)
- 12) Pulver, R.: Arzneim.-Forsch. 12, 582 (1962)
- 13) Wagner, K., Sailer, S., Eber, O. und Pailer, J.: Wien. Zschr. inn. Med. 42, 453 (1961)
- 14) Jürgens, J.: Thrombos. Diathes. haemorrh. 8, 342 (1962)
- 15) Dölger, H. H.: Diss. München 1963
- 16) Pozenel, H.: Arzneim.-Forsch. 13, 809 (1963)
- 17) Scheungrab, J.: Diss. München in Vorbereitung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. W. Seitz für die Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. Mathies für die Anregung zu dieser Arbeit und die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Tibor Katzenbach	geboren am 30. August 1940 in Soltvadkert /Ungarn
Eltern	Jakob Katzenbach und Margit Katzenbach, geb. Herjeczki
1946-1950	Grundschule in Feketehalom /Ungarn
1950-1954	Elementarschule in Soltvadkert
1954-1956	Petőfi-Realgymnasium in Kiskörös /Ungarn
1956	Verlassen von Ungarn
1957-1958	Ung.-Realgymnasium in Innsbruck
9.7.1958	Abitur in Innsbruck
WS 1958/59	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1959	Vorphysikum
1961	Ärztliche Vorprüfung
1964	Staatsexamen in München

